

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

**Über den Einfluß von Testosteron
auf Enzymaktivitäten
des energieliefernden Stoffwechsels der
Meerschweinchenepidermis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Renate Dohr

aus Trier

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über den Einfluß von Testosteron auf Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels der Meerschweinchenepidermis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Renate Dohr

aus Trier

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



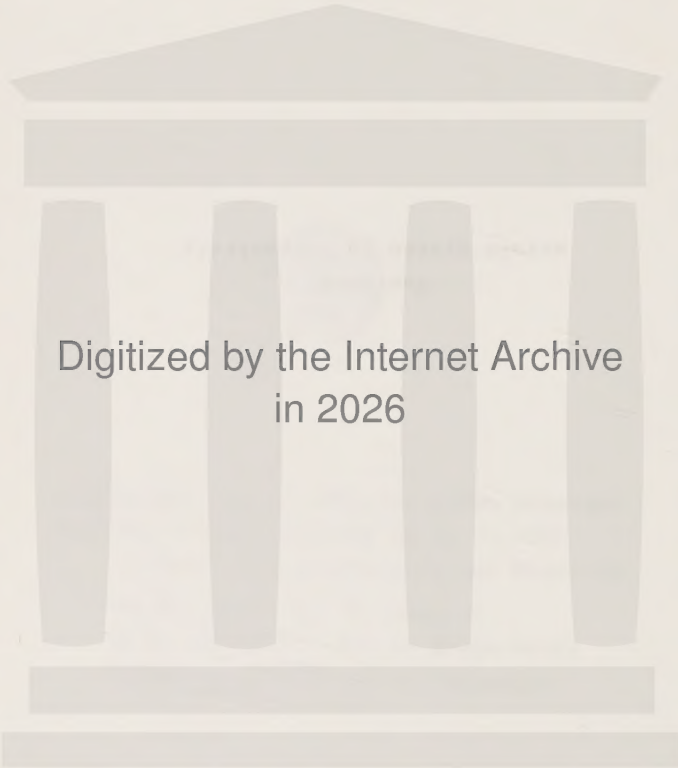
Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 28.11.1967
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. R. Siegert

Referent: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Coreferent: Doz. Dr. D. Petzoldt

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

G l i e d e r u n g

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	6
1. Tiermaterial und Testosteron- behandlung	6
2. Extrakterstellung	6
3. Enzymaktivitätsbestimmungen...	7
a) Allgemeines	7
b) Bestimmung der einzelnen Dehydrogenasen	8
4. Bestimmung des Akanthosefak- tors	10
5. Statistische Berechnungen	11
6. Abkürzungen	12
III. Ergebnisse	14
1. Allgemeines	14
2. Ergebnisse der Enzymaktivitäts- bestimmungen	15
a) Glykolyse	15
b) Pentosephosphat-Zyklus	15
c) Zitronensäure-Zyklus	16
d) Sonstige Enzyme	17
3. Proteinbestimmung	18

Seite

4. Verhalten des Akanthosefak- tors	18
5. Histologische Befunde	19
IV. Diskussion	20
V. Zusammenfassung	36
VI. Literaturverzeichnis	38

I. E i n l e i t u n g

Zusammenhänge zwischen Haut und innerer Sekretion werden häufig diskutiert, da klinische Beobachtungen zeigen, daß Dysfunktionen der endokrinen Drüsen Veränderungen am Hautorgan auslösen können (24). Hierzu lassen sich folgende Beispiele anführen: Funktionsstörungen des Hypophysenvorderlappens wirken sich an der Haut aus (57). Bei einer Hyperfunktion erscheint die Haut verdickt und rauh, die Talgdrüsensekretion ist erhöht (26). Das histologische Präparat zeigt eine Hyperkeratose, eine Akanthose, eine Hypertrophie der Bindegewebspapillen sowie zelluläre Infiltrationen (22). Bei einer hypophysären Unterfunktion, wie sie beispielsweise einer Dystrophia adiposogenitalis zugrunde liegt, erscheint die Haut alabasterweiß, dünn, trocken, leicht schuppig und kalt (40, 60). Bei einer Hyperfunktion der Nebennieren tritt in der Regel eine Hypertrichose auf (26, 27). Eine Nebennierenunterfunktion (Morbus Addison) geht mit Pigmentstörung der Haut einher (56). Bekannt sind die Häufung von Pyodermien und Mykosen im Rahmen einer diabetogenen Stoffwechselstörung (56). Auch gelblich orange-

farbene Hautpigmentierung durch Carotinablagerung wird bei solchen Patienten wie auch bei Hypothyreotikern beobachtet (74). Die Akne vulgaris wird als Störung im Verhältnis der Androgene zu den Oestrogenen angesehen. Bei einer Überfunktion der Schilddrüse ist die Haut dünn und geschmeidig, oft sieht man diffuse, circumscripte Hyperhidrose (2, 44, 48). Bemerkenswert erscheint ferner das gehäufte Auftreten allergischer Hautreaktionen bei Schilddrüsenüberfunktion (1). Bei einer Unterfunktion finden wir eine verdickte, trockene, oft von kleinen Schuppen bedeckte Haut. Die Haare sind trocken und glanzlos, sie werden brüchig und fallen aus (41).

Die bisher angeführten Hautveränderungen können als mehr oder minder starke Neberscheinungen bei hormonellen Dysregulationen aufgefaßt werden. Anders verhält es sich bei Störungen in der Bildung von Sexualhormonen, die durch die Beeinflussung der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale einen direkten Angriffspunkt am Hautorgan besitzen. Hier sind die Erscheinungen der Virilisierung bei Frauen durch Mehrproduktion von Androgenen anzuführen, umgekehrt die Feminisierung bei Männern nach Ausschaltung der endokrinen Keimdrüsensfunktion (42). So wird die Haut kastrierter Männer dünn, trocken und glanzlos. Es hat den Anschein

als ob die Tätigkeit der Hautdrüsen vermindert wäre. Die Gesichtshaut wird grau und faltig, was der Haut ein älteres Aussehen gibt. Der Behaarungstyp ist weiblich, die Lanugobehaarung fehlt am Körper vollständig (4). Störungen der Sexualhormonproduktion bei Frauen führt zu Hirsutismus, die Lanugohaare werden kräftiger, die sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale bilden sich aus (47, 49).

Die Bedeutung der Sexualhormone für die Haut geht auch aus den zahlreichen Versuchen hervor, ihre Wirkung therapeutisch bei Hauterkrankungen auszunutzen, wobei sich jedoch bisher das Fehlen gesicherter Anschauungen über den Angriffspunkt und den Wirkungsmechanismus dieser Hormone am Hautorgan hinderlich auf eine klare Indikationsstellung ausgewirkt hat (32, 33, 65).

Experimentelle Untersuchungen über Stoffwechselwirkungen von Sexualhormonen an der Haut liegen nur in geringer Zahl vor. So berichten STUDER und FREY über eine starke Verbreiterung der Epidermis, Vergrößerung der Basalzellen und einen erheblichen Anstieg der Mitosezahl nach Injektionen von Testosteronpropionat bei weiblichen und männlichen Ratten (42). Auch STEIGLEDER und BUCHWALD fanden eine Proliferationssteigerung und eine erhöhte Mitoseaktivität der Epidermis nach Testosteron-

gabe (71). BULLOUGH und VAN OORDT konnten schon fünf Stunden nach Injektion von Testosteron eine deutliche Steigerung der epidermalen Mitosen feststellen (17).

Aus den genannten Untersuchungen muß geschlossen werden, daß Testosteron eine deutliche Wirkung auf den Epidermisstoffwechsel entfaltet.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, diese Wirkung genauer zu lokalisieren.

Eine wichtige Komponente des Zellstoffwechsels stellen die Enzyme dar, da sie die ablaufenden Stoffwechselreaktionen katalysieren und durch ihre Aktivitätshöhe den Substratfluß der einzelnen Stoffwechselwege beeinflussen oder sogar regulieren können. Änderungen von Enzymaktivitäten können somit als Anzeichen von Stoffwechseländerungen angesehen werden. Um die offensichtlich vorhandene Wirkung des Testosterons auf den Stoffwechsel der Epidermis näher zu analysieren, haben wir geprüft, ob Aktivitätsänderungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels unter Testosterongaben auftreten.

Die überprüften Abschnitte des energieliefernden Stoffwechsels und angeschlossener Reaktionen (Glykolyse, Pentosephosphat-Zyklus, Zitronensäure-Zyklus, Verbindungsreaktionen

zum Eiweißstoffwechsel) stellen zwar einen wesentlichen Abschnitt der enzymatischen Organisation der Zellen dar, repräsentieren jedoch keine gewebs- oder organspezifischen Sonderfunktionen. Es ist jedoch zu vermuten, daß sich stärkere Änderungen in den zur Zeit nur teilweise überschaubaren gewebspezifischen Stoffwechselabläufen auch durch einen veränderten Bedarf an Energie und Wasserstoffäquivalenten auf die obengenannten Reaktionsabläufe auswirken werden.

II. M e t h o d i k

1. Tiermaterial und Testosteronbehandlung.

Wir verwendeten reinrassige männliche Meerschweinchen (Stamm PIRBRIGHT-WHITE, Brünger), Gewicht 275-400 g, Nahrung: Altromin MS (Pellet), Wasser ad libitum. Die Haltung erfolgte in Dreiergruppen. Den Tieren wurde täglich zur gleichen Zeit 0,5 ml Testoviron (Schering AG, Berlin), entsprechend 25 mg Testosteronpropionat in Sesamöl, in die Muskulatur des linken Oberschenkels injiziert. Die Behandlungsdauer betrug 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage. Die Gruppenzahl der Tiere betrug 4, die Gesamtzahl 28. 4 weitere Tiere erhielten ausschließlich Sesamöl (2, 6, 10 und 15 Tage) ohne Testosteronzusatz.

2. Extraktherstellung.

Die Tötung der Tiere erfolgte durch Nackenschlag und Entbluten. Aus der rechten

Flanke wurde ein etwa 3 x 4 cm großes Hautstück entnommen. Die Haare wurden mechanisch epiliiert, die subcutane Fettschicht abpräpariert. Epidermis und Corium wurden nach VAN SCOTT getrennt (61). Die Epidermis wurde im Verhältnis 1:20 in Phosphatpuffer ($\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 100 mM, EDTA 2 mM, pH 7,3) zweimal 30 Sekunden mit jeweils 1 Minute Pause in einer Eis-Viehsalz-Kältemischung homogenisiert (Messerhomogenisator Ultra-Turrax, Firma Janke und Kunkel, Freiburg i. Br.). Das Homogenat wurde 45 Minuten im Eisbad mit einem Magnetrührer gerührt, anschließend bei 100.000 g 15 Minuten zentrifugiert (präparative Ultrazentrifuge, Firma Beckman). Die Enzymbestimmungen erfolgten im Überstand. Das Sediment wurde zur Bestimmung des strukturgebundenen Enzyms Succinat-Dehydrogenase im Verhältnis 1:10 in Phosphatpuffer 15 Sekunden rehomogenisiert (Eis-Viehsalz-Kältemischung).

3. Enzymaktivitätsbestimmungen

a) Allgemeines

Die Aktivitätsbestimmungen erfolgten im optischen Test nach WARBURG durch Mes-

sung der Lichtabsorption der Pyridin-nukleotide NADH und NADPH bei 366 m μ . Zur Bestimmung der Succinat-Dehydrogenaseaktivität wurde die Reduktion von Cytochrom c bei 546 m μ photometrisch erfasst (Photometer Eppendorf mit automatischer Registrierung). Die Temperatur in der Kuvette betrug 25° C, die Wasserstoffionenkonzentration 7,6.

Unter Benutzung der von RASSNER (52, 53, 54) angegebenen Methodik wurden die einzelnen Dehydrogenasen wie folgt bestimmt:

b) Bestimmung der einzelnen Dehydrogenasen

1. Glyceraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH):

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO₄, NADH 0,15 mM, GSH 2,4 mM, ATP 2 mM, 3-PGS 15 mM, PGK 3,6 U.

2. Pyruvat-Kinase (PK):

TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO₄ 8 mM, KCl 75 mM, NADH 0,15 mM, ADP 2 mM, PEP 2,4 mM, LDH 1,8 U.

Substrate: Boehringer & Soehne GmbH Mannheim
Fluka AG
Buchs S.G. Schweiz
Merk AG Darmstadt
Serva Heidelberg
Enzyme: Boehringer & Soehne GmbH Mannheim

3. Lactat-Dehydrogenase (LDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM,
BTS 4 mM
4. NADP-spezifisches Malatenzym (ME):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM,
NADP 0,3 mM, L-Malat 6 mM
5. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
(G-6-PDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADP 0,3 mM,
G-6-P 2 mM
6. 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase
(6-PGDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM,
NADP 0,3 mM, 6-PGS 2 mM
7. Malat-Dehydrogenase (MDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, NADH 0,15 mM,
Oxalacetat 0,2 mM
8. Succinat-Dehydrogenase (SDH):
K-Na-Phosphat 100 mM, EDTA 5 mM, KCN
1 mM, Cytochrom c 0,39 %, Succinat 50 mM
9. NADP-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase
(IDH):
TRAP 50 mM, EDTA 5 mM, MgSO_4 8 mM,
NADP 0,3 mM, D-Isocitrat 3 mM
10. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT):
 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ 100 mM, EDTA 5 mM

NADH 0,15 mM, α -Ketoglutarat 16 mM,
Aspartat 100 mM, MDH 1,4 U

11. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT):
 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ 100 mM, EDTA 5 mM,
NADH 0,15 mM, α -Ketoglutarat 20 mM,
L-Alanin 80 mM, LDH 1,8 U

Als Enzymeinheit wurde die internationale Einheit (U) zugrunde gelegt ($\frac{1}{60}$ Mol Substratumsatz/min bei 25° C). Die Angaben erfolgten meist in mU (1 mU = 0,001 U), da die Einheit U im allgemeinen für die gemessenen Aktivitäten zu groß war.

Bezugsgrößen: a) Gramm Frischgewicht
b) 10 cm² Hautoberfläche.

Die Proteinbestimmung erfolgte mit der BIURET-Methode (3), Faktor 17,5.

4. Bestimmung des Akanthosfaktors

Die Bestimmung des Akanthosfaktors erfolgte nach den Angaben von SCHAAF und GROSS (63). Mit einem Okularmikrometer (Firma Zeiss) wurde der Abstand vom Fußpunkt der Basalzellen bis zum Beginn des

Str. corneum in der Epidermis der untersuchten Tiere in relativen Mikrometereinheiten gemessen. Der Quotient aus der Breite akanthotischer Epidermis und der Breite normaler Epidermis stellt den "Akanthosefaktor" dar. In jedem Kollektiv der Testosteron-behandelten Tiere wurden 100 Messungen durchgeführt (insgesamt 700 Messungen). 200 weitere Messungen stammen von Normaltieren. Die Messungen der Epidermisdicke erfolgte an histologischen Präparaten, die von jeder biochemisch untersuchten Hautprobe zur Kontrolle angefertigt wurden (Fixierung in Formalin, Färbung mit Haematoxylin-Eosin).

5. Statistische Berechnungen:

Die Berechnung des Mittelwertes kann als bekannt vorausgesetzt werden. Die Standardabweichung 's' wurde nach folgender Formel berechnet:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - M)^2}{N - 1}}$$

Die Signifikanzberechnung erfolgte mit dem t-Test (43) unter der Annahme einer homogenen Varianz der zu vergleichenden Kollektive:

$$\delta_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{\sum (x_1 - M_1)^2 + \sum (x_2 - M_2)^2}{N_1 + N_2 - 2} \cdot \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}$$

x = Einzelwerte

m = Mittelwert

N = Anzahl der Versuche

6. Abkürzungen

Da sich eine einheitliche Enzymnomenklatur noch nicht durchgesetzt hat, wurden die entsprechenden Enzyme mit der Dezimalklassifikation der Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry versehen (58).

GAPDH (Glyceraldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (1.2.1.12))

GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (2.6.1.1))

GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase (2.6.1.2))

G-6-PDH (Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
(1.1.1.49)
IDH (NADP-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase
(1.1.1.42)
LDH (Lactat-Dehydrogenase (1.1.1.27)
MDH (Malat-Dehydrogenase (1.1.1.37)
ME (NADP-spezifisches Malatenzym (1.1.1.40)
6-PGDH (6-Phosphogluconat-Dehydrogenase
(1.1.1.44)
PGK (Phosphoglycerat-Kinase (2.7.2.3)
PK (Pyruvat-Kinase (2.7.1.40)
SDH (Succinat-Dehydrogenase (1.3.99.1)

Substrate und Coenzyme:

ADP (Adenosindiphosphat)
ATP (Adenosintriphosphat)
BTS (Brenztraubensäure)
GSH (reduziertes Glutathion)
G-6-P (Glucose-6-phosphat)
NAD (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid)
NADP (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat)
PEP (Phosphoenolpyruvat)
3-PGS (D-Glyceraldehyd-3-phosphat)
6-PGS (6-Phosphogluconat)

Puffersubstanzen:

TRAP (Triäthanolamin-Hydrochlorid-Puffer)
ADTA (Äthylendiamintetraacetat)

III. E r g e b n i s s e

1. Allgemeines

Die Tiere vertrugen die tägliche Dosis von 25 mg Testoviron ohne Komplikationen. Bei täglicher Gewichtskontrolle konnten wir eine konstante Gewichtszunahme von durchschnittlich 10 g pro Tag feststellen. Die Gewichtszunahme der Normaltiere betrug durchschnittlich 8,5 g pro Tag.

Die Normalwerte der untersuchten Enzyme wurden den mit gleicher Methodik an einem Kollektiv von 20 Tieren durchgeführten Untersuchungen von RASSNER (52, 53) sowie RASSNER und BRAUN-FALCO (54) entnommen. 4 Kontrolltiere, die lediglich Sesamöl ohne Testosteron injiziert bekamen, zeigten keine Abweichungen in der Aktivität der untersuchten Enzyme.

2. Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen

a) Glykolyse

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, zeigen die glykolytischen Enzyme GAPDH, PK und LDH, bezogen auf die Einheit Gramm Frischgewicht, keine größeren Aktivitätsänderungen. Ein vorübergehender leichter Anstieg zwischen dem 2. und 4. Tag normalisiert sich im weiteren Verlauf der Behandlung. Demgegenüber läßt das Malatenzym (ME) einen kontinuierlichen Aktivitätszuwachs erkennen.

Tab. 2 zeigt, daß die Aktivität sämtlicher glykolytischer Enzyme bei Zugrundelegung der Einheit 10 cm^2 Hautoberfläche deutlich zunimmt. Der Aktivitätszuwachs beträgt durchschnittlich das 2,5-fache des Ausgangswertes.

b) Pentosephosphat-Zyklus

Aus Tab. 3 wird deutlich, daß die untersuchten Enzyme des Pentosephosphat-Zyklus eine ausgeprägte Aktivitätszunahme zeigen. Das Enzym G-6-PDH erreicht mit einem Anstieg auf das 3-fache des Aus-

gangswertes nach 8-tägiger Testoviron-gabe sein Maximum. Der Anstieg der 6-PGDH ist nicht ganz so ausgeprägt, erreicht jedoch immerhin mehr als das Doppelte des Normalwertes.

Bei Beziehung der Aktivitäten auf die Einheit 10 cm^2 Hautoberfläche (Tab. 4) wird auch hier eine deutliche Aktivitätszunahme sichtbar. So steigt beispielsweise die G-6-PDH nach 8-tägiger Behandlung auf das 6-fache ihres Ausgangswertes. Der durchschnittliche Aktivitätszuwachs beider Enzyme beträgt das 4,5-fache des Ausgangswertes.

c) Zitronensäure-Zyklus

Tab. 5 ist zu entnehmen, daß die Enzyme des Zitronensäure-Zyklus eine leichte Aktivitätszunahme zeigen. Die MDH erreicht ihr Maximum nach 8-tägiger Behandlungsdauer. Auch die SDH läßt trotz erheblicher Schwankungen einen Aktivitätsanstieg auf das Doppelte des Ausgangswertes erkennen.

Wie Tab. 6 zeigt, wird eine deutlicher Aktivitätsgewinn dieser Enzyme erkennbar, wenn als Bezugsgröße 10 cm^2 Hautoberfläche

		GAPDH	PK	LDH	ME
0	M	27600	21500	51600	220
	s	7750	7100	13500	200
1	M	33324	25880	61795	234
	s	4960	2805	9725	13
2	M	36196	24775	58330	301
	s	5260	6895	9045	77
4	M	37504	25867	55966	313
	s	1510	4375	10250	49
6	M	34825	21233	54295	363
	s	6610	9155	22300	164
8	M	33968	26326	46097	459
	s	6835	2380	8410	109
10	M	27618	16173	44662	480
	s	11260	6865	5950	98
15	M	30000	20678	43686	571
	s	4055	4095	3860	86

Tabelle 1:

Aktivitätsänderungen von Enzymen der Glykolyse der Meerschweinchenepidermis während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag).

Aktivitätseinheit: mU/g Frischgewicht

Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage.

M = Mittelwert von jeweils 4 Tieren.

s = Standardabweichung.

		GAPDH	PK	LDH	ME
0	M	1350	1060	2710	13
	s	1440	872	1844	16
1	M	3613	2830	6774	25
	s	640	597	1685	6
2	M	5137	3514	8403	43
	s	1220	1155	2090	16
4	M	4170	2754	6268	35
	s	552	825	1690	12
6	M	4409	2615	6852	46
	s	547	750	2210	20
8	M	3614	2733	4730	48
	s	1170	390	449	18
10	M	4372	2065	6849	72
	s	2510	1065	2035	17
15	M	3062	2104	4466	58
	s	310	305	253	10

Tabelle 2:

Aktivitätsänderungen von Enzymen der Glykolyse der Meerschweinchenepidermis während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag).

Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage.

Aktivitätseinheit: mU/10 cm² Hautoberfläche.

M = Mittelwert von jeweils 4 Tieren.

s = Standardabweichung.

		G-6-PDH	6-PGDH
0	M s	1370 580	580 270
1	M s	2588 280	768 185
2	M s	2313 172	822 261
4	M s	2455 145	1055 262
6	M s	2668 480	764 330
8	M s	4088 904	1031 364
10	M s	3356 593	1219 535
15	M s	3873 747	1068 205

Tabelle 3:

Aktivitätsänderungen von Enzymen des Pentosephosphat-Zyklus der Merschweinchenepidermis während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag).

Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage.

Aktivitätseinheit: mU/g Frischgewicht.

M = Mittelwert

s = Standardabweichung.

		G-6-PDH	6-PGDH
0	M	69	32
	s	68	23
1	M	282	82
	s	61	16
2	M	326	113
	s	68	31
4	M	269	111
	s	29	42
6	M	344	98
	s	81	41
8	M	434	110
	s	147	49
10	M	511	205
	s	156	77
15	M	394	109
	s	66	25

Tabelle 4:

Aktivitätsänderungen von Enzymen des Pentose-phosphat-Zyklus der Meerschweinchenepidermis während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag). Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage. Aktivitätseinheit: mU/10 cm² Hautoberfläche.

M = Mittelwert.

s = Standardabweichung.

		MDH	SDH
0	M s	57500 14900	62 31
1	M s	67304 7720	80 40
2	M s	78096 12800	88 25
4	M s	73375 4380	147 39
6	M s	71177 10600	114 69
8	M s	81892 5740	100 39
10	M s	74087 16000	165 57
15	M s	73090 9830	121 61

Tabelle 5:

Aktivitätsänderungen von Enzymen des Zitronensäure-Zyklus der Meerschweinchenepidermis während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag). Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage. Aktivitätseinheit: mU/g Frischgewicht.

M = Mittelwert.

s = Standardabweichung.

		MDH	SDH
0	M s	3050 2366	8,2 4,2
1	M s	7607 1490	7 2
2	M s	11450 4240	12 2
4	M s	7903 1220	14 3
6	M s	9065 1215	13 7
8	M s	8595 1615	10 4
10	M s	11137 2680	25 12
15	M s	7766 1170	12 5

Tabelle 6:

Aktivitätsänderungen von Enzymen des Zitronensäure-Zyklus der Meerschweinchenepidermis während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag). Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage. Aktivitätseinheit: mU/10 cm² Hautoberfläche.

M = Mittelwert.

s = Standardabweichung.

gewählt wird. Die durchschnittliche Maximalaktivität nach Testosteronbehandlung beträgt hier das 3-fache der Aktivität in normaler Epidermis.

d) Sonstige Enzyme (NADP-IDH, GOT, GPT)

Nach Tab. 7 zeigt die NADP-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase eine deutliche Aktivitätszunahme mit einem Maximum am 10. Tag. die Enzyme GOT und GPT bleiben etwa in Höhe des Ausgangswertes.

Bei Zugrundelegung der Einheit 10 cm^2 Hautoberfläche (Tab. 8) nimmt die Aktivität sämtlicher Enzyme deutlich zu und erreicht hier das 3-fache des Ausgangswertes.

3. Proteinbestimmung

Die Proteinbestimmungen im Extrakt (Tab. 9) ergeben einen starken Anstieg am 2. Tag. In den folgenden Tagen fallen die Werte langsam wieder ab, sind aber am 15. Tag immer noch deutlich erhöht. Die Proteinbestimmung im Sediment (Tab. 9) zeigt naturgemäß stark schwankende Werte, da die jeweilige Erfassung größerer oder kleinerer Gewebsfragmente das Ergebnis erheblich beeinflusst. Der Gehalt an unlöslichem Sedimentprotein scheint jedoch ebenfalls deutlich zuzunehmen.

4. Akanthosefaktor

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, läßt der Akanthosefaktor im Verlauf der Testosteronbehandlung einen kontinuierlichen Anstieg erkennen. Er hat am 15. Tag der Behandlung einen Wert von 1,7 erreicht, sodaß sich die Epidermisdicke zu diesem Zeitpunkt fast verdoppelt hat.

		IDH (NADP)	GOT	GPT
0	M	1420	7800	4750
	s	580	1820	1350
1	M	2628	8329	4847
	s	916	2450	1205
2	M	2283	8581	4141
	s	232	1360	1310
4	M	2378	8535	3975
	s	273	581	637
6	M	2486	8310	3456
	s	403	615	1240
8	M	2753	10161	4903
	s	384	910	625
10	M	3015	8514	3879
	s	531	2070	1350
15	M	2436	7173	3776
	s	318	704	188

Tabelle 7:

Aktivitätsänderungen weiterer Enzyme der Meerschweinchenepidermis (NADP-IDH, GOT, GPT) während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag).

Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage.

Aktivitätseinheit/ mU/g Frischgewicht.

M = Mittelwert.

s = Standardabweichung.

		IDH (NADP)	GOT	GPT
0	M	73	430	250
	s	53	259	117
1	M	278	886	516
	s	76	189	86
2	M	326	1247	591
	s	92	448	210
4	M	255	959	443
	s	12	129	40
6	M	325	1077	423
	s	96	248	76
8	M	294	1056	506
	s	94	136	40
10	M	455	1289	596
	s	110	382	253
15	M	248	737	387
	s	36	106	27

Tabelle 8:

Aktivitätsänderungen weiterer Enzyme der Meerschweinchenepidermis (NADP-IDH, GOT, GPT) während einer Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag).

Behandlungsdauer: 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 15 Tage.

Aktivitätseinheit: mU/10 cm² Hautoberfläche.

M = Mittelwert.

s = Standardabweichung.

PROTEINBESTIMMUNG

	EXTRAKT	SEDIMENT
0	32,5	65,0
1	58,0	120,0
2	82,0	118,0
4	43,1	61,4
6	40,4	154,0
8	43,7	117,0
10	48,0	128,0
15	56,3	138,0

TAB. 9

Änderungen des Gehaltes an löslichem Protein (Überstand) und strukturgebundenem Protein (Sediment) von Epidermis extrakten Testosteron-behandelter Meerschweinchen.

Bezugsgröße: mg Protein/ Gramm Frischgewicht

Behandlungsdauer: 1,2,4,6,8,10,15 Tage.

Mittelwerte von jeweils 4 Tieren.

Testoviron- behandlung (Tage)	Akanthose- faktor
0	1
1	1
2	1,13
4	1,26
6	1,35
8	1,52
10	1,61
15	1,7

Tab. 10 : Verhalten des Akanthosefaktors der Meer-
schweinchenepidermis im Verlauf einer
Behandlung mit Testoviron (25 mg/Tag i.m.)



Abb. 1: Meerschweinchenepidermis: normal
H&E-Färbung, Mikr.Vergr. 82 x

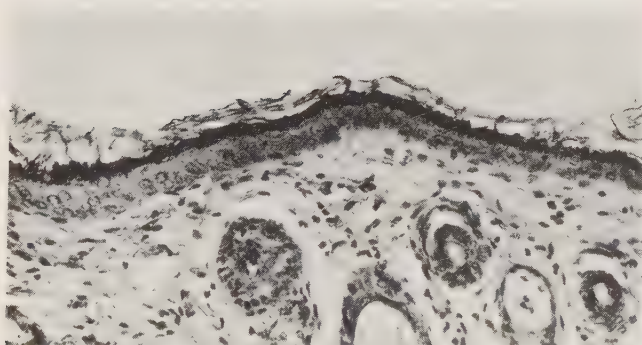


Abb. 2: Meerschweinchenepidermis nach
1-tägiger Testosteronbehandlung
H.&E.-Färbung, Mikr.Vergr. 82 x

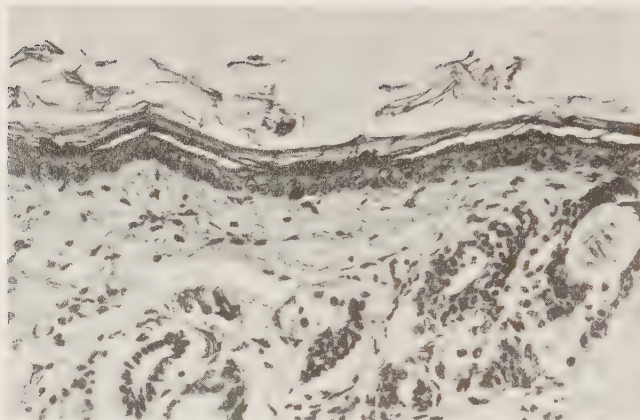


Abb. 3: Meerschweinchenepidermis nach
2-tägiger Testosteronbehandlung
H.E.-Färbung, Mikr.vergr. 82 x



Abb. 4: Meerschweinchenepidermis nach
4-tägiger Testosteronbehandlung
H.E.-Färbung, Mikr.vergr. 82 x

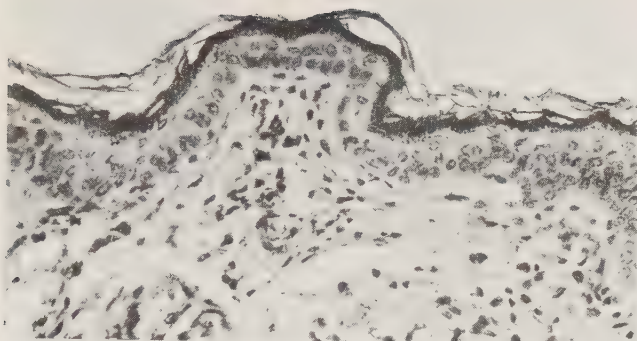


Abb. 5: Meerschweinchenepidermis nach
6-tägiger Testosteronbehandlung
H.E.-Färbung, Mikr. Vergr. 82 x

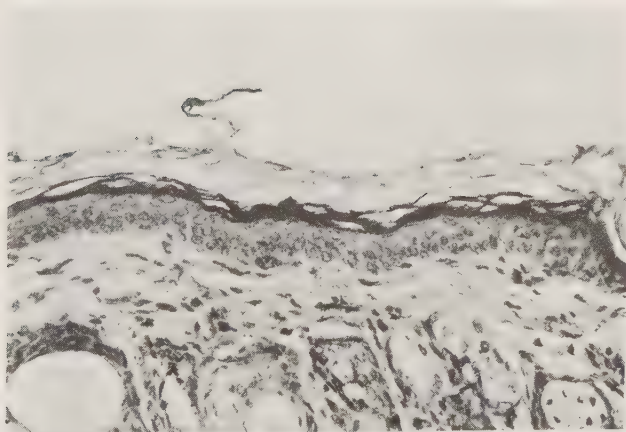


Abb. 6: Meerschweinchenepidermis nach
8-tägiger Testosteronbehandlung
H.E.-Färbung, Mikr. Vergr. 82 x



Abb. 7: Meerschweinchenepidermis nach
10-tägiger Testosteronbehandlung
H.E.-Färbung, Mikr. vergr. 82 x

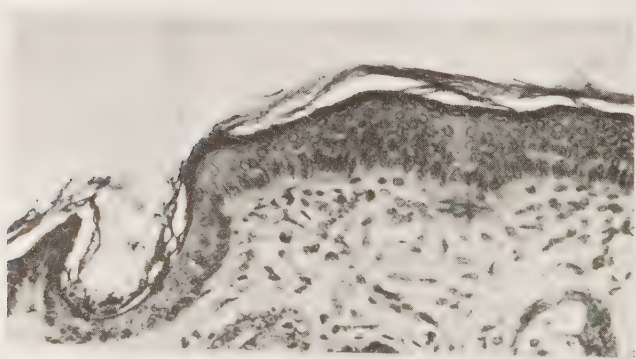


Abb. 8: Meerschweinchenepidermis nach
15-tägiger Testosteronbehandlung
H.E.-Färbung, Mikr. Vergr. 82 x

5. Histologische Befunde.

Die histologischen und zytologischen Befunde sind aus den Abb. 1 - 8 ersichtlich. Zunächst wird die schon im Anstieg des Akanthosefaktors deutlich gewordene Verbreiterung der Epidermis sichtbar. Ihr liegt vorwiegend eine Verbreiterung des Str. spinosum zugrunde. Jedoch findet sich auch streckenweise eine Verbreiterung des Str. granulosum mit grobscholligen Granulationen. In diesen Bereichen ist auch eine deutliche Hyperkeratose zu erkennen. Allerdings ist zu sagen, daß die Veränderungen nicht gleichmäßig ausgeprägt sind, sondern im gleichen histologischen Präparat nicht selten Bereiche unterschiedlicher Epidermisbreite miteinander abwechseln.

In zytologischer Sicht ist besonders in den akanthotischen Bereichen eine Vergrößerung der Zellkerne und ein stärkeres Hervortreten der Nukleolen zu beobachten.

IV. D i s k u s s i o n

Die während einer Testosteron-Behandlung gemessenen Aktivitäten von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in Meer-schweinchenepidermis wurden auf die Einheit 10 cm^2 Hautoberfläche und Gramm Frischgewicht bezogen.

Bei Zugrundelegung der Bezugsgröße 10 cm^2 Hautoberfläche wird deutlich, daß sämtliche gemessenen Enzymaktivitäten einen mehr oder minder starken Anstieg erkennen lassen. Diejenigen Enzymaktivitäten, die bezogen auf Gramm Frischgewicht im Verlauf der Testosteron-Behandlung keine deutliche Änderung erkennen lassen, steigen bezogen auf 10 cm^2 Hautoberfläche auf das etwa $2 \frac{1}{2}$ -fache ihres Ausgangswertes an. Demgegenüber zeigen andere Enzyme bezogen auf die Einheit Hautoberfläche einen durchschnittlichen Aktivitätsanstieg auf das $4 \frac{1}{2}$ -fache ihres Ausgangswertes, wenn sie auch pro Gramm Frischgewicht einen Zuwachs erkennen lassen.

Da die Enzymaktivität pro Einheit Hautoberfläche die Resultante aus Epidermisdicke und Aktivität pro Gramm Frischgewicht darstellt, kann aus den vorliegenden Befunden auf eine Epidermisverbreiterung geschlossen werden, die während der Testosteron-Behandlung eingetreten ist.

Dieser Befund stimmt mit den Untersuchungen von STEIGLEDER und BUCHWALD (71) sowie STUDER und FREY (72) überein, die tierexperimentell eine deutliche Epidermisverbreiterung durch Testosterongaben erzielen konnten.

Dies wird auch durch unsere Ergebnisse der Bestimmung des Akanthosfaktors und die histologischen Befunde bestätigt. Offensichtlich führt die Gabe von Testosteron nicht nur zu Veränderungen der Epidermiszellen im Bereich der enzymatischen Organisation, es ändert sich auch das Gleichgewicht zwischen Zellneubildungsrate im Str. basale und Zellverlust im Str. corneum, sodaß eine Dickenzunahme der Epidermis in Erscheinung tritt. Auf diesen Punkt soll später noch ausführlicher eingegangen werden.

Bei Zugrundelegung der Bezugsgröße
Enzymaktivität pro Gramm Frischgewicht verhalten sich die geprüften Enzyme jedoch unterschiedlich.

G l y k o l y s e

Die glykolytischen Enzyme GAPDH, PK und LDH lassen weitgehend gleichsinnige Aktivitätsänderungen erkennen. Sie zeigen einen vorübergehenden Aktivitätsanstieg mit einem Maximum am 2. bis 4. Tag, um bis zum 15. Tag der Testosteron-Behandlung wieder zur Norm zurückzukehren. Dieser Befund kann als eine vorübergehende Steigerung des Substratflusses im Bereich der Glykolyse gedeutet werden. Das Malat-Enzym verhält sich anders, indem es einen kontinuierlichen Anstieg bis zum 15. Behandlungstag erkennen lässt und bis zu diesem Zeitpunkt auf das etwa 2,5-fache seines Ausgangswertes angestiegen ist. Das Malat-Enzym hat seine Stellung in einem Nebenweg der Glykolyse, welcher der Umgehung der energetisch ungünstigen Reaktion Pyruvat $\rightarrow$ Phosphoenolpyruvat dient (29, 54). Damit könnte man den Anstieg des Malat-Enzyms als Zeichen einer verstärkten Umkehr der glykolytischen Reaktionen ansehen. Andererseits unterscheidet sich das Malat-Enzym von den vorangehend genannten Enzymen dadurch, daß es NADP und nicht NAD als Wasserstoff-übertragendes Kof ferment besitzt. Da NADP den übernommenen

Wasserstoff nicht der Atmungskette zuführt, sondern für reduktive Biosynthesen zur Verfügung stellt (5, 18, 22), könnte der Anstieg des Malat-Enzyms auch als Zeichen eines gesteigerten Bedarfs für NADP-gebundenen Wasserstoff gedeutet werden.

P e n t o s e p h o s p h a t - Z y k l u s

Auch die NADP-spezifischen Dehydrogenasen des Pentosephosphat-Zyklus (G-6-PDH, 6-PGDH) zeigen im Verlauf der Testosteron-Behandlung einen ausgeprägten Aktivitätsanstieg, der bis zum 15. Behandlungstag anhält. Damit ordnen sich diese Enzyme in ihrem Verhalten dem Malat-Enzym zu und nicht den glykolytischen Enzymen GAPDH, PK und LDH. Die Bedeutung des Pentosephosphat-Zyklus dürfte in der Synthese von Zwischenprodukten für die Nukleinsäuresynthese sowie der Bereitstellung von NADPH liegen. Die gleichsinnige Aktivitätsänderung des Malat-Enzyms spricht dafür, daß in diesem Zusammenhang mehr die letztere Möglichkeit in Betracht zu ziehen ist.

Z i t r o n e n s ä u r e - Z y k l u s

Von den Enzymen des mitochondrialen Zitronensäure-Zyklus wurden die Malat-Dehydro-

genase und die Succinat-Dehydrogenase bestimmt. Die Aktivitäten beider Enzyme steigen während der Testosteron-Behandlung an, die der Malat-Dehydrogenase um etwa 50%, die der Succinat-Dehydrogenase um etwa 100%. Sie sind auch am 15. Tag der Behandlung noch deutlich erhöht. Daraus kann geschlossen werden, daß auch die enzymatische Kapazität des Zitronensäure-Zyklus durch die Testosteron-Behandlung gesteigert worden ist.

S o n s t i g e E n z y m e

Die NADP-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase ist nicht bei den Enzymen des Zitronensäure-Zyklus genannt, da sie mit NADP als Koenzym ihren Wasserstoff reduktiven Biosynthesen zur Verfügung stellt und nicht der Atmungskette zuleitet (23). Auch die Aktivität dieses Enzyms verhält sich ähnlich wie die der bereits besprochenen NADP-spezifischen Dehydrogenasen und zeigt trotz einzelner Schwankungen einen kontinuierlichen Anstieg auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes mit einem Maximum am 10. Behandlungstag. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-

Pyruvat-Transaminase katalysieren Verbindungsreaktionen vom Zitronensäure-Zyklus bzw. Glykolyse zum Eiweißstoffwechsel. Beide Enzyme lassen unter Testosteron keine deutliche Aktivitätsänderung erkennen. Da sie jedoch nur Verbindungsreaktionen zum Eiweißstoffwechsel darstellen, ist es nicht möglich, von der Aktivität dieser Enzyme bindende Rückschlüsse auf den Eiweißstoffwechsel zu ziehen.

Nach den Ergebnissen der durchgeführten Eiweißbestimmungen im Extrakt (lösliches Protein) und im Sediment (Strukturgebundenes Protein) wird in beiden Fällen eine deutliche und sehr schnelle Zunahme des Proteingehaltes deutlich, die am 2. bzw. 4. Tag ihr Maximum erreicht, um dann allmählich wieder abzusinken. Allerdings betragen die Werte am 15. Tag immer noch etwa das Doppelte der Norm.

In Zusammenfassung der während einer Testosteron-Behandlung beobachteten Enzymaktivitätsänderungen der Meerschweinchenepidermis lassen sich folgende Punkte herausheben:

1. Die untersuchten glykolytischen Enzyme (GAPDH, PK, LDH) lassen einen vorübergehenden Aktivitätsanstieg erkennen, um dann wieder zur Norm abzusinken.
2. Die untersuchten NADP-spezifischen Dehydrogenasen (ME, G-6-PDH, 6-PGDH, NADP-spezifische IDH) zeigen eine ausgeprägte, mehr kontinuierliche Aktivitätszunahme.
3. Die untersuchten Enzymaktivitäten des Zitronensäure-Zyklus (MDH, SDH) lassen einen mäßigen, mehr kontinuierlichen Aktivitätszuwachs erkennen. Keine Aktivitätsveränderung zeigen Verbindungsenzyme zum Eiweißstoffwechsel (GPT, GOT).

Die unterschiedlichen Aktivitätsbewegungen der genannten Enzyme lassen es unwahrscheinlich erscheinen, daß die Aktivitätsverschiebungen durch eine Änderung der Bezugsgröße vorgetäuscht sind. Unter der Annahme, daß Veränderungen von Enzymaktivitäten durch Änderungen des Substratflusses der entsprechenden Stoffwechselwege ausgelöst werden, oder solche widerspiegeln, kann aus den

vorliegenden Befunden geschlossen werden, daß während der Testosteron-Behandlung eine vorübergehende Steigerung der Glykolyse und eine zunehmend starke Steigerung des Substratflusses im Bereich der NADPH-liefernden Reaktionen aufgetreten ist. Da Enzymaktivitäten des Zitronensäure-Zyklus zu solchen der Atmungskette in festen Proportionen stehen (35, 39, 45, 46), kann weiter aus den vorliegenden Befunden abgeleitet werden, daß auch die Enzymaktivitäten der Atmungskette wahrscheinlich eine Steigerung erfahren haben. Entsprechend der Funktion der genannten Stoffwechselwege würde damit einerseits eine verstärkte Bereitstellung chemischer Energie (ATP) verbunden sein, andererseits eine verstärkte Bereitstellung von NADP-gebundenem Wasserstoff für reduktive Biosynthesen.

Im Hinblick auf diese an der Epidermis erhobenen Befunde erscheint von Interesse, was über die Testosteronwirkung an anderen Organen bekannt ist. Nach KARLSON (31) beruht die Testosteronwirkung primär auf einer Steigerung der Proteinsynthese, wobei ein präexistentes System (Genort, messenger-RNS, Ribosomen) aktiviert wird. Auch KOBLET und RIVA (36) fanden in Leber, Niere, Muskel und akzessorischen Sexualor-

ganen bei Ratten eine Steigerung der Inkorporation von s-RNS-Aminosäurekomplexen in die Ribonukleoproteide der Ribosomen. Insgesamt wird Stickstoff vermindert ausgeschieden, der Eiweißgehalt des Körpers erhöht sich. SILVERMAN, LIAO, WILLIAMS und ASHMANN (67) bewiesen den gesteigerten Einbau von Phenylalanin in Proteine durch Testosteron. Den unter Einfluß von Testosteronpropionat beschleunigten Einbau von Aminosäuren in die Proteinfractionen der Samenblasen faßten BUTENANDT, GUNTHER und TURBA (18) als Ausdruck einer gesteigerten Synthese bestimmter Zellproteine auf. Der makroskopisch sichtbaren Wachstumssteigerung des Organs entsprach eine parallel gehende Steigerung der Einbaugeschwindigkeit der Aminosäuren. Gewichtszunahme und Verminderung der Stickstoffausscheidung im Harn können nach JUNKMANN (28) unabhängig von anderen inkretorischen Organen (Zustand nach Hypophysektomie, Thyreoidektomie) allein durch Testosteronverabreichung ausgelöst werden.

Sämtliche eben zitierten, an Leber, Niere, Samenblase und Muskel durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß Testosteron offensichtlich in die Vorgänge der Eiweißsyn-

these eingreift.

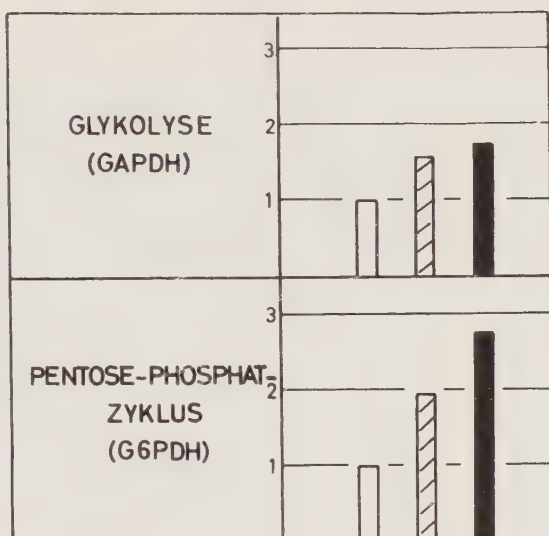
Da die Enzyme ebenfalls Proteine bzw. Proteide sind, könnten die an der Epidermis beobachteten Enzymaktivitätserhöhungen damit ebenfalls Folge einer allgemeinen Steigerung der Proteinsynthese durch Testosteron sein. Da jedoch die Aktivitätsänderungen epidermaler Enzyme nicht gleichsinnig verlaufen, fällt es schwer, eine allgemeine Steigerung der Proteinsynthese durch Testosteron als Ursache anzunehmen.

Immerhin zeigen jedoch die Ergebnisse der Proteinbestimmungen bei unseren Untersuchungen, daß sowohl im Bereich des löslichen Extraktproteins wie des unlöslichen Strukturproteins eine Zunahme aufgetreten ist. Inwieweit diese durch Zunahme löslicher und strukturgebundener Enzymproteine erklärbar ist, kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden.

Auf der anderen Seite ist es vorstellbar, daß Testosteron entweder durch Beeinflussung der epidermalen Mitoserate oder durch primäre Stimulierung epidermaler Syntheseprozesse (Keratinsynthese, Cholesterin-

synthese, Fettsynthese) einen erhöhten Bedarf an NADP-gebundenem Wasserstoff und chemischer Energie schafft, der kompensatorisch durch Steigerung entsprechender Enzymsysteme ausgeglichen wird.

Gerade die NADP-spezifischen Enzyme scheinen für den Epidermisstoffwechsel von erheblicher Bedeutung zu sein. Dies geht daraus hervor, daß ihre Aktivität in der Epidermis relativ hoch ist. Bei einem Vergleich mit anderen Organen wird dies deutlich (11). Histochemische Untersuchungen haben auch bereits Hinweise geliefert, in welcher Richtung die mögliche funktionelle Bedeutung dieser Enzyme gesucht werden kann. Es konnte nämlich von BRAUN-FALCO und anderen Autoren (12) gezeigt werden, daß ihre histochemisch faßbare Aktivität nicht in allen lebenden Zellen der Epidermis gleich stark ist. Das Aktivitätsmaximum dieser Enzyme scheint vielmehr im Bereich des oberen Str. spinosum und des Str. granulosum zu liegen. In dieser Zone erfolgt aber andererseits die definitive Bildung von Keratin, bei der Lipide eine wichtige Rolle spielen (11). Da die Synthese von Fettsäuren und Lipoiden NADPH-abhängig ist, könnte dieses der Grund für das Aktivitätsmaximum entsprechender Enzyme in diesem Bereich sein.



□ NORMALE EPIDERMIS(=1)

▨ TESTOSTERON-BEHANDLUNG (MEERSCHWEINCHEN)

■ PSORIASIS VULGARIS(MENSCH)

Abb. 9: Relative Aktivitätsveränderungen von jeweils einem Enzym der Glykolyse (GAPDH) und des Pentosephosphat-Zyklus (G-6-PDH) bei Testosteron-Akanthose (Meerschweinchenepidermis) und Psoriasis vulgaris (menschliche Epidermis).
Normalaktivität = 1

Andererseits wird jedoch die Bedeutung NADPH-liefernder Dehydrogenasen auch bei Untersuchungen pathologisch veränderter Haut deutlich. In diesem Zusammenhang soll kurz auf entsprechende Untersuchungen bei Psoriasis vulgaris eingegangen werden. Diese Erkrankung der menschlichen Haut legt den Vergleich mit den durch Testosteron-Behandlung erzielten tierexperimentellen Epidermisveränderungen nahe, da auch sie mit einer deutlichen Verbreiterung der Epidermis (= Akanthose) einhergeht. Auffälligerweise haben quantitativ-biochemische Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels ergeben, daß auch bei Psoriasis vulgaris eine ausgeprägte Aktivitätserhöhung NADPH-liefernder Dehydrogenasen vorliegt (50, 51, 55).

In Tabelle 11 und in Abbildung 8 sind die Aktivitätswerte entsprechender Enzyme von normaler (Meerschweinchen, Mensch) und akanthotischer Epidermis (Testosteron-Akanthose, Psoriasis vulgaris) gegenübergestellt worden. Es wird deutlich, daß die Epidermis Testosteron-behandelter Meerschweinchen und die Epidermis von Patienten mit Psoriasis vulgaris auffallend ähnliche enzymatische

Veränderungen erkennen lassen. So findet sich in beiden Fällen eine mäßige Aktivitätserhöhung glykolytischer Enzyme und eine sehr ausgeprägte Aktivitätssteigerung NADP-spezifischer Dehydrogenasen. Diese tritt bei Psoriasis vulgaris noch deutlicher in Erscheinung als bei Testosteron-behandelten Meerschweinchen (siehe Abb. 8). Von der Psoriasis vulgaris wissen wir, daß diese Erkrankung mit einer ausgeprägten Steigerung der Zellneubildung im Str. basale, infolge erhöhter Mitoseaktivität einhergeht. Zusätzlich ist aber auch die Lebensdauer der Epidermiszellen stark verkürzt. Sie beträgt statt normaler weise 28 Tage hier nur 3-4 Tage. Dies führt dazu, daß die Epidermiszellen ihr Syntheseprogramm (z.B. Keratinsynthese) außerordentlich beschleunigt abwickeln müssen.

Die besonders starke Erhöhung der NADPH-liefernden Dehydrogenasen (reduktive Biosynthesen) in psoriatisch veränderter Epidermis gesehen, kann hiermit in Zusammenhang stehen. Die eigentlich Ursache der Psoriasis vulgaris ist jedoch noch unbekannt, fest steht lediglich, daß die Erkrankungsbereitschaft genetisch fixiert ist (8, 9).

Möglicherweise liegt eine Regulationsstörung im Bereich des Nukleinsäurestoffwechsels vor, die sowohl zu einer erhöhten Mitoseaktivität (Synthese von DNS) wie zu einer Steigerung zytoplasmatischer Synthesevorgänge (messenger-RNS) führt.

In diesem Zusammenhang scheinen die vorliegenden Befunde über die Wirkung von Testosteron auf Enzymaktivitäten des energieliefernden Stoffwechsels der Epidermis von besonderem Interesse zu sein. Es ist darauf hinzuweisen, daß zunächst Testosteron an der Epidermis zu einer Zunahme der Mitoseaktivität mit nachfolgender Verbreiterung der Epidermis (= Akanthose) führt. Die Verbreiterung wurde auch bei den vorliegenden Untersuchungen deutlich (s. Abb. 1-~~g~~). Eine erhöhte Mitoseaktivität und eine Akanthose findet sich auch bei Psoriasis vulgaris, wenngleich hier noch zusätzlich eine Parakeratose in Erscheinung tritt.

Weiterhin ist bemerkenswert, daß sowohl in der Epidermis Testosteron-behandelter Tiere wie in der Epidermis psoriatisch veränderter Hautbezirke eine ausgeprägte Aktivitätssteigerung NADPH-liefernder Dehydro-

genasen vorliegt. Während dieser Befund bei Psoriasis vulgaris mit einer Steigerung reduktiver Biosynthesen infolge beschleunigter Zellreifung in Zusammenhang gebracht wurde, liegen Untersuchungen über mögliche Veränderungen der Generationszeit der Epidermiszellen bei Testosteron-behandelten Tieren noch nicht vor.

Während bei Psoriasis vulgaris eine mögliche genetisch fixierte Störung in der Funktion von Nukleinsäuren diskutiert wird (50, 51), konnte für Testosteron nachgewiesen werden, daß es in der Tat den Nukleinsäurestoffwechsel beeinflusst. Die vorliegenden Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die Epidermis scheinen damit die oben erläuterte Hypothese über die Ätiologie der Psoriasis vulgaris weiter zu stützen.

Insgesamt haben damit die durchgeführten Untersuchungen ergeben, daß die Gabe von Testosteron nicht nur zu morphologischen Veränderungen im Sinne einer Epidermisverbreiterung führt, sondern daß auch Veränderungen der biochemischen Struktur in Gestalt

von Aktivitätsänderungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels auftreten. Die beobachteten Aktivitätsänderungen waren denen bei Psoriasis vulgaris so ähnlich, daß auch Rückschlüsse über ähnliche pathogenetische Mechanismen angestellt werden konnten.

V. Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Um die Wirkung von Testosteron an der Haut näher zu analysieren, wurden Aktivitätsbestimmungen von Enzymen der Glykolyse (GAPDH, PK, LDH, ME), des Pentosephosphat-Zyklus (G-6-PDH, 6 PGDH), des Zitronensäure-Zyklus (MDH, SDH) und Enzymen angeschlossener Reaktionen (NADP-IDH, GOT, GPT) im Extrakt von Meerschweinchenepidermis durchgeführt.
2. Bezogen auf die Hautoberfläche fand sich eine Zunahme sämtlicher untersuchter Enzymaktivitäten. Dieser Befund kann durch eine durch Testosteron ausgelöste Epidermisverbreiterung erklärt werden.
3. Bezogen auf Gramm Frischgewicht Epidermis zeigten Enzyme der Glykolyse eine leichte

vorübergehende Aktivitätssteigerung, während NADPH-liefernde Dehydrogenasen eine deutliche kontinuierliche Aktivitätserhöhung erkennen liessen.

4. Die Steigerung der Aktivität glykolytischer Enzyme und NADP-spezifischer Dehydrogenasen wird als Zeichen einer erhöhten Glykolyse und einer verstärkten Bereitstellung von NADP-gebundenem Wasserstoff für reduktive Biosynthesen gewertet.
5. Die geschilderten Befunde lassen erkennen, daß Testosteron in den Epidermisstoffwechsel eingreift und zu einer Veränderung epidermaler Enzymaktivitäten führt.
6. Die geschilderten Enzymaktivitätsveränderungen der Meerschweinchenepidermis unter Testosteronbehandlung lassen eine große Ähnlichkeit mit Aktivitätsveränderungen entsprechender Enzyme in psoriatisch veränderter menschlicher Epidermis erkennen.

1. Asboe-Hansen, G. :
Endocrine dermatology.
Acta dermato-venereol. 32, 22-33 (1929)
2. Baker, B.L. :
The relationship of the adrenal, thyroid
and pituitary glands to the growth of hair.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 53, 690-707 (1963)
3. Beisenherz, G., H.J. Boltze, Th. Bücher, R. Czok,
K.H. Garbade, E. Meyer-Arendt und G. Pfeleiderer :
Diphosphofruktaldolase, Phosphoglyceraldehyd-
Dehydrogenase, Milchsäure-Dehydrogenase,
Glycerophosphat-Dehydrogenase und Pyruvat-
kinase aus Kaninchenmuskel in einem Arbeits-
gang.
Z. Naturforsch. 8 b, 555 (1963)
4. Bohnstedt, R.M. :
Hautveränderungen bei innersekretorischen
Störungen und in der Gravidität.
In: Krankheitssymptome an der Haut. S. 171-175
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1965
5. Braun-Falco, O. :
The histochemistry of psoriasis.
In: Psoriasis, ed. by O. v. St. Whitelock.
Ann. Acad. Sci. N.Y. 73, 936-976 (1958)
6. Braun-Falco, O. :
Histochemische Morphologie der abnormalen
Verhornung.
Excerpta medica Internat. Congr. Series No. 55
Proc. XII. Internat. Congr. Dermat.
Washington D.C., September 1962

7. Braun-Falco, O. :
Beitrag zur Histochemie der Psoriasis.
Ann. Histochem. 8, 51-58 (1963)
8. Braun-Falco, O. :
Zur Frage der Psoriasis.
Dtsch. Ärztebl. 17, 1117-1124 (1966)
9. Braun-Falco, O. :
Zur Frage der Psoriasis.
Dtsch. Ärztebl. 18, 1195-1200 (1966)
10. Braun-Falco, O., E. Christophers und A. Kurban :
Veränderte epidermale Regeneration bei
Psoriasis.
Arch.klin.exp.Derm. (im Druck)
11. Braun-Falco, O. und G. Rassner :
Zur morphologischen und funktionellen Organi-
sation der menschlichen Epidermis.
In: Medizinische Forschung in Marburg
Jahrbuch des Universitätsbundes 1966
(im Druck)
12. Braun-Falco, O. und G. Rassner :
Aktivitätsmuster und Histotopie von Enzymen
des energieliefernden Stoffwechsels in
normaler Epidermis.
Estratto del 'Giornale Italiano di Dermatolo-
gia', Scritu in onore di Agostino Crosti,
107, 553-562 (1966)
13. Bücher, Th. und M. Klingenberg :
Wege des Wasserstoffs in der lebendigen
Organisation.
Angew. Chem. 70, 552-569 (1958)

14. Bullough, W.S. :
Hormones and mitotic activity.
Vitam. u. Horm. 13, 261-292 (1955)
15. Bullough, W.S., C.L. Howett and E.B. Laurence :
The epidermal chalone. A preliminary
attempt at isolation.
Exp. Cell Res. 36, 192-200 (1964)
16. Bullough, W.S. and T. Hytömaa :
Mitotic homeostasis.
Nature 205, 573-578 (1965)
17. Bullough W.S. and v. Oordt :
The mitogenic actions of testosterone pro-
pionate and of oestrone on the epidermis
of the adult male mouse.
Acta endocrinol. 4, 291-305 (1950)
18. Butenandt, A., H. Gunther und F.Z. Turba :
Zur primären Stoffwechselwirkung des
Testosterons.
Z. physiol. Chem. 322, 28-37 (1960)
19. Dirscherl, W. :
Hormonwirkung durch Kontrolle von Enzym-
aktivitäten.
In: Mechanisms of hormone action, S. 1-5
1965
20. Dirscherl, W. :
Über die Wirkungsweise der Steroidhormone.
Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg
S. 162-191

21. Eartly, B. and C.P. Leblond :
The antagonistic relationship between
testosterone and thyroxine in maintaining
the epidermis of the male rat.
Endocrinology 49, 677-686
22. Fleck, F. :
Endokrinologisch bedingte Hautveränderungen.
In: Dermatologie und Venerologie, hrsg. von
H.A. Gottron und W. Schönfeld, Bd III/2,
S. 1195
Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidel-
berg 1959
23. Goebell, H. und M. Klingenberg :
DPN-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase der
Mitochondrien.
I. Kinetische Eigenschaften, Vorkommen und
Funktion der DPN-spezifischen Isocitrat-
Dehydrogenase.
Biochem.Z. 340, 441-464 (1964)
24. Goerz, G. :
Hormone und Haut.
In: Die normale und pathologische Physiologie
der Haut, hrsg. von G. Stüttgen.
S. 444-465
25. Goldzieher, J.W., I.S. Roberts, W.B. Rawls and
M.A. Goldzieher :
Local action of steroids on senile human skin.
Arch. Derm. (Chic.) 66, 304-315 (1952)

26. Jadassohn, J. :
Vererbung, innere Sekretion, Stoffwechsel,
Haut und innere Sekretion.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten.
Bd III, S. 166-241 (1929)
27. Jores, A. :
Die Nebenniere und ihre Erkrankungen.
Klin. Endokrinol. 308-359 (1949)
Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg
28. Junkmann, K. :
Stoffwechselwirkung der Steroidhormone.
2. Symposium d. Dt. Gesellschaft Endokrinol.
S. 1-20, 1954
Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg
29. Karlson, P. :
Coenzyme der Oxydoreduktasen.
In: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, S. 77-81
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1962
30. Karlson, P. :
Biochemische Wirkungsweise der Hormone.
Dt. med. Wschr. 86, 668-672 (1961)
31. Karlson, P. :
Hormonwirkung durch Genaktivierung.
In: Mechanisms of hormone actions. S. 139-141
1965
32. Keining, E. und O. Braun-Falco :
Die wichtigsten Mittel zur inneren Behandlung
von Dermatosen.
In: Dermatologie und Venerologie, S. 751-760
J.F. Lehmanns Verlag; München 1961

33. Kimmig, J. :

Die Therapie der Hautkrankheiten mit Hormonen.

In: Dermatologie und Venerologie, hrsg. von
H.A. Gottron und W. Schönfeld, Bd V/1,
S. 95-152

Springer Verlag; Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1959

34. Klingenberg, M. and Th. Bücher :

Comparable and specific proportions in the
mitochondrial enzyme activity pattern.

Biochem. biophys. Res. Commun. 7, 425-429
(1962)

35. Klingenberg, M. and Th. Bücher :

Biological oxidations.

Ann. Rev. Biochem. 29, 669-708 (1962)

36. Koblet, H. und G. Riva :

Beschleunigung der Aminosäureeinkorporation
in Zellkerneiweiße durch Androgene.

Schweiz. med. Wschr. 51, S. 1811 (1963)

37. Leuthardt, F. :

Die endokrine Steuerung der Fortpflanzungs-
vorgänge.

In: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
S. 727-750

Walter de Gruyter Verlag; Berlin 1961

38. Liao, S. and H.G. Williams¹Ashman :

An effect of testosterone on amino acid
incorporation by prostatic ribonucleo-
protein particles.

Proc. Nat. Acad. Sci. Washington 48, 1956-1963
(1962)

30. Liao, S., H.G. Williams-Ashman und W. Lutz :
Constant-proportion groups of multisubstituted
enzymes.
Biochem. biophys. Res. Commun. 5, 283-287
(1962)
40. Lutz, W. :
Innere Sekretion.
In: Lehrbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten. S. 502-507
Karger Verlag; New York-Basel, 1957
41. Martius, C. :
Die Wirkungsweise des Schilddrüsenhormons.
In: Hormone und ihre Wirkungsweise.
5. Colloquium der Ges. physiol. Chem.
S. 143-161, 1954
42. Martius, H. :
Das adreno-genitale Syndrom.
In: Lehrbuch der Gynäkologie. S. 50-51
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1964
43. Mittenecker, E. :
Planung und statistische Auswertung von
Experimenten.
Franz Deuticke Verlag; Wien 1963
44. Mohn, M.P. :
Effect of different hormonal states on the
growth of hair in rats.
In: Biology of hair growth, ed. by W. Montagna
and R.A. Ellis
N.Y. Acad. Press Inc. 1958
45. Pette, D. :
Plan und Muster im zellulären Stoffwechsel.
Naturwissensch. 52, 597-616 (1965)

46. Pette, D. und Th. Bücher :
Proportionskonstante Gruppen in Beziehung
zur Differenzierung der Enzymaktivitäts-
muster von Skelett-Muskeln des Kaninchens.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 331,
180-195 (1963)
47. Pfeiffer, E.F. und K. Schöffling :
In: Innere Sekretion, von F. Hoff, S. 831-855
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1962
48. Pitt-Rivers, R. and J.R. Tata :
The thyroid hormones.
Pergamon Press; London-New York-Paris-
Los Angeles 1959
49. Rácz, I. :
Die Hautveränderungen bei endokrinen
Störungen.
In: Hautveränderungen bei inneren Krankheiten,
von J. Paszinsky und I. Rácz, S. 360-368
VEB Verlag Volk und Gesundheit; Berlin-
Jena 1965
50. Rassner, G. :
Aktivitätsmuster von Enzymen des energielie-
fernden Stoffwechsels in normaler menschlicher
Epidermis und bei Psoriasis vulgaris.
I. Mitt.: Enzymaktivitätsbestimmungen in
normaler menschlicher Epidermis und klinisch
nicht veränderter Epidermis bei Psoriasis
vulgaris.
Arch.klin.exp.Derm. 225, 398-407 (1966)

51. Rassner, G. :

Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris.

II. Mitt.: Enzymaktivitätsbestimmungen in klinisch veränderter Epidermis bei Psoriasis vulgaris.

Arch.klin.exp.Derm. 226, 111-120 (1966)

52. Rassner, G. :

Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut. I.

Arch.klin.exp.Derm. 222, 383-390 (1965)

53. Rassner, G. :

Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut. II.

Arch.klin.exp.Derm. 222, 391-402 (1965)

54. Rassner, G. und O. Braun-Falco :

Zur enzymatischen Organisation des energieliefernden Stoffwechsels der normalen Meerschweinchenhaut. III.

Arch.klin.exp.Derm. 225, 170-180 (1966)

55. Rassner, G. und O. Braun-Falco :

Glykolyse und Pentosephosphat-Zyklus in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris.

Naturwissenschaften 52, S. 592 (1965)

56. Rapaport, S.M. :

Medizinische Biochemie.

VEB Verlag Volk und Gesundheit; Berlin-Jena
S. 706-765,

57. Reinwein, H. :
Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens.
In: Lehrbuch der inneren Medizin, von H.
Dennig, S. 402-427
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1952
58. Report of the Commission on Enzymes of the
International Union of Biochemistry 1961
Pergamon Press; Oxford 1961
59. Rothberg, S., R.G. Crounse and J.L. Lee :
Glycine-C¹⁴ incorporation into proteins of
normal stratum corneum and the abnormal
stratum corneum of psoriasis.
J. invest. Derm. 37, 497-504 (1961)
60. Rothman, St. :
Physiology and biochemistry of the skin.
The University of Chicago Press, 1955
S. 295-297
61. Scott, E.J. van :
Mechanical separation of the epidermis from
the corium.
J. invest. Derm. 18, 377-379 (1952)
62. Scott, E.J. van and T.M. Ekel :
Kinetics of hyperplasia in psoriasis.
Arch. Derm. 88, 373-381 (1963)
63. Schaaf, F. und F. Gross :
Tierexperimentelle Untersuchungen mit
Salben und Salbengrundlagen.
Dermatologica 106, 357-378 (1953)

64. Schnyder, U.W. :
Genetik der Psoriasis.
Arch.klin.exp.Derm. 227, 143-150 (1966)
65. Schönfeld, W. und W. Schneider :
Grundzüge der Behandlung.
In: Lehrbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, S. 391-393
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1965
66. Schuppli, R. :
Durch akzidentelle endogene Ursachen
bedingte Hautveränderungen.
In: Lehrbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, S. 495
Karger Verlag; New York-Basel 1963
67. Silverman, D.A., S. Liao and H.G. Williams-Ashman :
Influence of testosterone and polyuridylic
acid on the incorporation of phenylalanine
into peptide linkage by prostatic ribosomes.
Nature (Lond.) 199, 808-809 (1963)
68. Steigleder, G.K. :
Zur Funktion der Akanthose.
Arch.klin.exp.Derm. 200, 377-395 (1955)
69. Steigleder, G.K. :
Die Struktur der Haut als Grundlage ihrer
Leistung und ihrer Erkrankung.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, von
F. Büchner, E. Letterer und F. Roulet.
Bd III/2
Springer Verlag; Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1960

70. Steigleder, G.K. :
Allgemeine Pathologie der Haut.
In: Dermatologie und Venerologie, von H.A.
Gottron und W. Schönfeld, Bd I/1,
S. 253-338
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1961
71. Steigleder, G.K. und W. Buchwald :
Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten
der verbreiterten Rattenepidermis.
Hautarzt 8, 505-509 (1957)
72. Studer, A. und J.R. Frey :
Wirkung von Cortison auf die ruhende und die
mit Vitamin A oder Testosteronpropionat zur
Proliferation gebrachte Epidermis der Ratte.
Dermatologica (Basel) 104, 1-18 (1952)
73. Weinstein, G.D. and E.J. van Scott :
Autoradiographic analysis of turnover times
of normal and psoriatic epidermis.
J. invest. Derm. 45, 257-262 (1965)
74. Weissbecker, L. :
Krankheiten des endokrinen Systems und der
Stoffwechselfunktion.
Der Diabetes mellitus.
In: Lehrbuch der inneren Medizin, von L.
Heilmeyer, S. 1066-1081
Springer Verlag; Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1961

Herrn Prof. Dr. med. O. Braun- Falco danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Universitätsklinik und für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. G. Rassner für die Anleitung und die Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 23. Juli 1941 wurde ich, Renate Dohr, in Trier als Tochter der Eheleute Dr. med. Josef Dohr und Dr. med. Eleonore Dohr, geb. Lucas, geboren.

Vom Herbst 1947 bis Ostern 1951 besuchte ich die Volksschule St. Paulin in Trier. 1951 wurde ich in die Sexta der Staatlichen Auguste-Viktoria-Schule in Trier aufgenommen und bestand dort am 22. Februar 1960 die Reifeprüfung. Am 1. Mai 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz und bestand am 25. Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung. Meine weiteren Studienorte waren Marburg, Innsbruck und Marburg. In Marburg bestand ich am 15. März 1967 das Medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

In Mainz:

Dabelow, Höhn, Kern, Klages, Lang, Laven,
Mislin, Schriever, Siebert, Straßmann, Watzka.

In Innsbruck:

Berger, Braunsteiner, Ganner, Heinz, Huber,
Lang, Tapfer.

In Marburg:

Berendes, Braun-Falco, Buchholz, Exner, Gedigk,
Hamm, Jacob, Linneweh, Martini, Rohen, Schleyer,
Schmid, Siegert, Straub.

